

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA
TREBALL DE RECERCA

“Utilidad de la densitometría de doble energía (DEXA) en la valoración de las alteraciones morfológicas y estructurales en el paciente VIH en relación con distintos regímenes de tratamiento antiretroviral (TAR)”

Autor: Giselle Lostaunau Costa

Director: Dr. Pere Domingo Pedrol

Codirectors: Dr. Enrique Ortega González

Dr. Vicente Abril López de Medrano

Convocatòria Setembre 2012

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. OBJETIVOS.....	9
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN

Objetivo: Comparar la distribución de la grasa corporal medida mediante DEXA, en dos grupos de pacientes VIH + mono infectados y coinfectados con VHC, que reciben un régimen de tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa (IP) o en análogos de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, aleatorio en 80 pacientes VIH+, mono infectados y coinfectados VHC, en TAR estable durante al menos 12 meses, que han recibido un régimen basado en IP o ITINN. Se evalúan las características demográficas, clínicas y biológicas, parámetros metabólicos y DEXA en dos grupos distintos: mono infectados VIH y coinfectados VIH/VHC y según régimen TAR: basados en IP y en ITINN.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, 60 hombres (75%) y 20 mujeres (25%). 41 (51.25%) mono infectados y 39 (48.75%) coinfectados VIH/VHC. La mediana de edad fue 48 años (31-64), peso 71 kg (43-113) e IMC 24 (15.9-34). El recuento de CD4+ 614 células/ μ l (93-1671), 50 (79.4%) tenían CV VIH indetectable. 39 (48.7%) llevaban IP, 41 (51.2%) ITINN. Los coinfectados presentaron valores de triglicéridos, colesterol y LDL-c inferiores a los mono infectados ($p=0.04$, 0.0002 y 0.005). La glucemia basal fue mayor en el grupo de NN ($p=0.03$). La DEXA no mostró diferencias en la distribución de la grasa corporal en la comparación de mono y coinfectados y entre grupos de tratamiento.

Conclusiones: No se encontraron diferencias entre grupos en la distribución de grasa corporal mediante DEXA. Los coinfectados muestran niveles de lípidos plasmáticos inferiores a los mono infectados.

Palabras clave: Lipodistrofia, coinfección VIH/VHC, DEXA

RESUM

Objectiu: Comparar la distribució del greix corporal mesurada mitjançant DEXA, en dos grups de pacients VIH + monoinfectats i coinfectats amb VHC, que reben un règim de tractament antirretroviral basat en inhibidors de la proteasa (IP) o en anàlegs de la transcriptasa inversa no nucléosids (ITINN).

Materials i Mètodes: Estudi retrospectiu, observacional, unicèntric, aleatori en 80 pacients VIH+, monoinfectats i coinfectats VHC, en TAR estable durant almenys 12 mesos, que han rebut un règim basat en IP o ITINN. S'avaluen les característiques demogràfiques, clíniques i biològiques, paràmetres metabòlics i DEXA en dos grups diferents: monoinfectats VIH i coinfectats VIH/VHC i segons règim TAR: basats en IP i en ITINN.

Resultats: Es van incloure 80 pacients, 60 homes (75%) i 20 dones (25%). 41 (51.25%) monoinfectats i 39 (48.75%) coinfectats VIH/VHC. La mitjana d'edat va ser 48 anys (31-64), pes 71 kg (43-113) i IMC 24 (15.9-34). El recompte de CD4+ 614 cèl/μl (93-1671), 50 (79.4%) tenien CV VIH indetectable. 39 (48.7%) portaven IP, 41 (51.2%) ITINN. Els coinfectats van presentar valors de triglicèrids, colesterol i LDL-c inferiors als monoinfectats ($p= 0.04$, 0.0002 i 0.005). La glucèmia basal va ser major en el grup de NN ($p= 0.03$). La DEXA no va mostrar diferències en la distribució del greix corporal en la comparació de mono i coinfectats i entre grups de tractament.

Conclusions: No es van trobar diferències entre grups en la distribució de greix corporal mitjançant DEXA. Els coinfectats mostren nivells de lípids plasmàtics inferiors als monoinfectats.

Paraules clau: Lipodistròfia, coinfecció VIH/VHC, DEXA

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha mejorado la supervivencia y producido un dramático descenso en la morbilidad de los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1-2), pero no hay que olvidar que los efectos perjudiciales a largo plazo que puede producir el propio TAR, pueden llegar a comprometer el éxito de dicha terapia. Las alteraciones metabólicas incluídas la redistribución de la grasa y la elevación de los lípidos así como la pérdida de grasa en extremidades (lipoatrofia), son complicaciones frecuentes del TAR, y, y suponen un factor de riesgo cardiovascular importante en pacientes VIH+ (3-6). Es conocido que la elevación de lípidos plasmáticos se produce con mayor frecuencia en aquellos regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), principalmente potenciados con ritonavir, que con los basados en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) (7-8). Asimismo, se ha descrito que el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), principalmente estavudina (d4T) y zidovudina (AZT), era un factor de riesgo dominante para la progresión a lipoatrofia, dado su potencial para causar daño mitocondrial (9-11).

La redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) se puede encontrar en un 12-70% de los pacientes que inician terapia con IP (12-14), aunque existen numerosos estudios en donde se observan dichos cambios también en otros regímenes de TAR que incluyen combinaciones de ITIAN y ITINN, e incluso más raramente en pacientes que no llevan tratamiento antirretroviral.(15-22). La incidencia de lipodistrofia aumenta progresivamente con el tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral. Se ha calculado que tras 2 años de tratamiento, el 20-30% de los pacientes presentan lipodistrofia moderada o grave (14).

La lipodistrofia es una complicación desfigurante y potencialmente estigmatizante en los pacientes VIH, pudiendo conducir a un mal cumplimiento del tratamiento antirretroviral y, por tanto, reducir su eficacia (23-24). Ante los efectos secundarios producidos por el TAR, se han estudiado estrategias de cambio de regímenes con el fin de evitar las complicaciones metabólicas asociadas al uso de estos fármacos. El cambio de TAR, no obstante, suele tener unos efectos limitados por lo que la prevención cobra una gran

importancia. Por otra parte, se ha observado una reducción importante en la incidencia de lipoatrofia en los últimos años asociada al descenso del uso de d4T y AZT, aunque los cambios establecidos de lipoatrofia persisten o se recuperan muy lentamente luego del cambio o retirada de ITIAN (25-26), manteniendo así su alta prevalencia. Los ITINN, tales como Efavirenz o Nevirapina, se han considerado clásicamente al margen de los trastornos derivados de una distribución anómala de la grasa corporal (15). No obstante, los datos del estudio ACTG 5142, el cual se realizó en 753 pacientes naïve, mostraron que a las 96 semanas de tratamiento antirretroviral la lipoatrofia era más frecuente entre los pacientes tratados con EFV que en los tratados con Lopinavir/ritonavir (LPV/r) . También se observó que los TAR que contenían LPV/r se asociaron a un mayor aumento de grasa que aquellos con EFV (6). En otro estudio observacional también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la distribución de la grasa corporal entre LPV/r y EFV; observando que la acumulación de la grasa en mamas y la pérdida de tejido adiposo en miembros, fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con EFV que en aquellos tratados con LPV/r (27).

Otros factores de riesgo influyen en el desarrollo de lipodistrofia, independientemente del régimen de TAR, como son el sexo masculino, el recuento bajo de células CD4+, la replicación del VIH o las coinfecciones por virus de las hepatitis crónicas (20, 32-33). El propio virus de la hepatitis C ha sido invocado como favorecedor de la lipoatrofia en pacientes coinfectados (34). La lipoatrofia se asocia, a su vez, a una disfunción endocrina (28) y de forma independiente con la elevación del riesgo cardiovascular, resistencia insulínica, incidencia aumentada de diabetes mellitus y dislipemia (29-31).

La absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) es una técnica utilizada para cuantificar de forma precisa distribución regional de tejido adiposo. Se desarrolló originalmente para medir el contenido mineral óseo pero también puede usarse para medir la masa total de grasa. Las mediciones de DEXA se producen con una fuente de rayos X que produce un haz de radiación estable de doble energía. Es una técnica fácil de realizar pero requiere una mínima colaboración del sujeto, que debe colocarse en decúbito supino y evitar los movimientos. La DEXA obtiene resultados de composición corporal con buena reproducibilidad (dentro del 1% para grasa en adultos) Su uso frecuente en

investigación se debe a que es un instrumento fiable, reproducible y objetivo lo que lo hace óptimo para estos propósitos (35-37), aunque su costo y disponibilidad no permiten su uso universal. Una de sus limitaciones es que no permite diferenciar la grasa subcutánea de la visceral.

El cambio de regímenes de tratamiento antirretroviral para evaluar así su efecto sobre la distribución de la grasa corporal mediante el uso de DEXA ha sido el objetivo principal de bastantes estudios en los últimos años. Así por ejemplo, en un estudio randomizado multicéntrico multinacional se observó que, a diferencia de otros regímenes de tratamiento, el uso de Tipranavir potenciado con Ritonavir o LPV/r asociado a Tenofovir-Lamivudina aumentaba la grasa subcutánea sin aumentar la grasa visceral o la resistencia insulínica en pacientes naïve en las primeras 48 semanas de tratamiento (38). Un subestudio español más reciente que comparó los cambios en la grasa corporal a las 48 semanas en pacientes que cambian de un IP potenciado con Ritonavir a Raltegravir o continúan con el IP/r, no mostró diferencias significativas en ambos grupos, aunque sí se observa un aumento significativo del tejido adiposo total y la grasa visceral en el grupo que mantiene el tratamiento con IP potenciado (39). En el caso del Atazanavir (ATV), un IP con un perfil metabólico especialmente “benigno”, hay 2 estudios destacables. El primero de ellos es un ensayo clínico fase III randomizado doble ciego multinacional que incluyó 810 pacientes naïve y en el cual se analizó el efecto de ATV sobre la distribución de la grasa corporal a las 48 semanas del inicio de tratamiento. En el mismo se concluyó que el uso de ATV no se asoció con redistribución anormal de la grasa corporal mediante DEXA ni alteración metabólica asociada a la lipodistrofia (40). El otro estudio, más reciente, compara los cambios en la distribución de tejido adiposo en dos grupos de pacientes con CV VIH indetectable (210 en su totalidad): un grupo mantiene su tratamiento con un IP potenciado con ritonavir y el otro cambia el IP/r por ATV potenciado una vez al día (QD). Se concluye que el cambio a ATV/r no produce beneficio sobre la grasa abdominal a 96 semanas, aunque en este grupo sí se observan otros beneficios como la menor pérdida de grasa en extremidades y una marcada disminución de los lípidos proaterogénicos (41).

Varios autores han descrito una mayor incidencia de lipodistrofia, fundamentalmente lipoatrofia, en los pacientes coinfectados por VHC/VIH con

respecto a aquellos sólo infectados por VIH (34,42). Se ha invocado la toxicidad mitocondrial del propio VHC como posible explicación de estas diferencias. Así mismo, se ha comunicado un aumento de la resistencia insulínica y de la incidencia de diabetes tipo 2 (43). Paradójicamente, sin embargo, los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos) suelen tener niveles más disminuídos que en los no coinfectados, probablemente en relación con una alteración en su síntesis hepática (44).

El proposito del siguiente trabajo es analizar las características diferenciales en la distribución de la grasa corporal medida mediante DEXA y en los principales parámetros metabólicos en pacientes coinfectados por VHC/VIH y monoinfectados VIH que han recibido durante el último año un TAR estable basado en un IP o en un no nucléosido. Se investigará las posibles diferencias en los grupos en función del hecho de estar o no coinfectado por el virus de la hepatitis C y de llevar un inhibidor de la proteasa o un no nucléosido.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Comparar la distribución de la grasa corporal medida mediante DEXA, en dos grupos de pacientes VIH + mono infectados y coinfectados con VHC, que han recibido un régimen de tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa o en análogos de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar los principales parámetros metabólicos entre ambos grupos de pacientes, mono y coinfectados
2. Comparar los principales parámetros metabólicos entre los grupos según su régimen de TAR, IP o ITINN
3. Evaluar otros factores posiblemente asociados al desarrollo de alteraciones de la distribución de la grasa corporal

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, realizado en pacientes en seguimiento en las Consultas Externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia.

Se incluyen aleatoriamente 80 pacientes VIH+, mayores de 18 años, mono infectados y coinfectados con VHC, en TAR estable al menos en los últimos 12 meses, que han recibido un régimen basado en inhibidores de la proteasa (IP) o en análogos de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN). Se excluyen mujeres embarazadas, pacientes que han iniciado primer TAR después del 30 de agosto de 2011 o se ha modificado posteriormente a esa fecha. Se incluyen aquellos que han cambiado de IP por intolerancia a otro fármaco del mismo grupo.

Se evalúan las características demográficas, clínicas y biológicas que incluyen:

sexo, edad, peso, índice de masa corporal (IMC), recuento total de CD4+ (cel/ μ l), CV ARN VIH (copias/ml) y coinfección VHC. El estudio de parámetros metabólicos se lleva a cabo analizando en ayunas los triglicéridos (TG mg/dl), colesterol total (CT mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), glucemia basal (mg/dl), insulinemia (pmol/L), HOMA (Homeostasis Model Assessment). Los valores de DEXA evaluados fueron: grasa y magro de miembro inferior derecho e izquierdo, grasa y magro de miembro superior derecho e izquierdo y grasa y magro de tronco. Todas las medidas de DEXA se realizaron en peso en Kilogramos (Kg) y valor porcentual (%).

Se analizaron estas características en dos grupos iniciales: monoinfectados VIH+ y coinfectados VIH/VHC. Posteriormente se evaluaron los mismos parámetros entre dos grupos según régimen TAR: basados en IP y basados en ITINN. Finalmente se compararon entre sí los cuatro grupos resultantes.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa G-Stat versión 2.0, utilizando el Chi-cuadrado para variables categóricas y Mann-Whitney (Wilcoxon) para las variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Población total:

Se incluyeron 80 pacientes en total, 60 hombres (75%) y 20 mujeres (25%). 41 (51.25%) eran monoinfectados VIH, mientras que 39 (48.75%) presentaban además coinfección por VHC. Las medianas de edad fueron 48 años (rango 31-64), peso 71 kg (43-113) e IMC 24 (15.9-34). La mediana del recuento de CD4+ fue de 614 células/μl (93-1671) y 50 de ellos (79.4%) tenían una CV VIH indetectable (<20 copias/ml).

Pacientes monoinfectados y coinfectados:

De los 41 pacientes monoinfectados el 80.4% (33) eran hombres y el 19.5% (8) eran mujeres. Su mediana de edad era de 48 años (31-64), peso de 72 kg (50-109), e IMC de 24 (16-34). El recuento de CD4+ era de 629 células/μl (164-1671), y 25 de ellos (69.4 %) se encontraba con una CV VIH indetectable.

Entre los 39 pacientes coinfectados 12 (30.7%) eran mujeres y 27 (69.3%) eran hombres. La mediana del recuento de CD4+ en los pacientes coinfectados fue de 586 células/μl (93-1445) y 25 de ellos (71.4%) se encontraba con una CV VIH indetectable. El 66.6% (26) había adquirido el VHC por vía parenteral (UDVP). En cuanto a la distribución por genotipos, 20 eran genotipo 1 (51.2%), 6 (15.3%) eran genotipo 3, 1 (2.5%) era genotipo 4 y 1 (2.5%) tenía genotipo dual (genotipo 1-2). La mediana de edad fue de 47 años (37-60), peso de 67.5 kg (43-113) e IMC de 23 (15.9-33.7)..

Habían recibido en algún momento tratamiento con Interferón pegilado más Ribavirina 28 pacientes (71.7%): 14 de ellos (51.85%) tuvo una respuesta viral sostenida, 4 (14.8%) recidivaron, 4 (14.8%) no respondieron, 5 (15.5%) abandonaron tratamiento o éste fue suspendido y 1 (3.7%) se encontraba pendiente de evaluación.

Las características demográficas y clínicas según la monoinfección por VIH y la coinfección VIH/VHC, se detallan en la tabla 1, no encontrándose diferencias significativas en la comparación entre ambos grupos.

Características demográficas y clínicas según mono infección VIH y coinfección VIH/VHC (Tabla 1)

Característica	Total (N=80)	VIH+ (N=41)	VIH/VHC+(N=39)	p¹
Edad	48 (31-64)	48 (31-64)	47 (37-60)	0.89
Sexo masculino	60 (75%)	33 (80%)	27 (69%)	0.24
Peso	71 (43-113)	72 (50-109)	67.5 (43-113)	0.26
IMC	24 (15.9-34)	24 (16-34)	23.1 (15.9-33.7)	0.30
CD4	614 (93-1671)	629 (164-1671)	586 (93-1445)	0.26
CV HIV indetectable	50 (69.4%)	25 (67.5%)	25 (71.4%)	0.49

* Nota (valor de medianas): Edad expresada en años; peso en Kg; IMC=Kg/m²; CD4= recuento total celular (cel/μl); CV=carga viral <20 copias/ml . ¹ p=comparación entre VIH y VIH/VHC

Los valores de los principales parámetros metabólicos estudiados se detallan en la tabla 2. Se encontró que los pacientes con coinfección VIH/VHC tenían valores de triglicéridos, colesterol y colesterol LDL más bajos que el grupo de pacientes mono infectados siendo estas diferencias estadísticamente significativas con valores de *p* de 0.04, 0.0002 y 0.005 respectivamente (Tabla 2). No se hallaron diferencias entre los valores de colesterol HDL, glucemia basal, insulinemia y HOMA.

Las mediciones de DEXA en ambos grupos son similares, a excepción de los mono infectados que presentan un porcentaje mayor de grasa troncular que los coinfectados, sin que esta diferencia alcance significación estadística (*p*=0.08) (Tabla 3)

Diferencias de parámetros metabólicos en mono infectados y coinfectados (Tabla 2)

Parámetro metabólico	Total (N=80)	VIH+ (N=41)	VIH/VHC+(N=39)	<i>p</i> ¹
TG	141	169	122	0.04
CT	189	201	175	0.0002
LDL	107	118	95.5	0.005
HDL	45	45	42.5	0.35
Glucemia	92.5	96	91.5	0.18
Insulinemia	60	62	59.7	0.91
HOMA	2	2.2	1.86	0.66

* Nota (valor de medianas): TG=triglicéridos(mg/dl), CT=colesterol total(mg/dl), LDL=lipoproteína baja densidad(mg/dl), HDL=lipoproteína alta densidad(mg/dl), Glucemia=glucemia basal en ayunas(mg/dl), Insulinemia=basal en ayuna (pmol/L), HOMA= Homeostasis Model Assessment. ¹ *p*=comparación entre VIH y VIH/VHC

Diferencias DEXA en mono infectados y coinfectados (Tabla 3)

DEXA	Total (N=66) kg (%)	VIH+ (N=37)	VIH/VHC+(N=29)	<i>p</i> ¹
Grasa MII	2.24(3.1%)	2.02(2.8%)	2.56(3.8%)	0.35
Magro MII	8.03(11.3%)	8.03(11.1%)	8.06(11.9%)	0.64
Grasa MID	2.25(3.5%)	2.01(2.8%)	2.57(3.8%)	0.94
Magro MID	7.89(11.1%)	7.80(10.8%)	8.23(12.1%)	0.70
Grasa MSI	0.85(1.2%)	0.84(11.7%)	0.86(1.2%)	0.95
Magro MSI	3.06(4.3%)	2.99(4.1%)	3.12(4.6%)	0.22
Grasa MSD	0.82(1.1%)	0.85(1.1%)	0.81(1.2%)	0.72
Magro MSD	2.92(4.1%)	2.97(4.1%)	2.87(4.2%)	0.65
Grasa Tronco	10.46(14.7%)	10.80(15%)	8.69(12.8%)	0.08
Magro Tronco	24.43(34.4%)	24.52(34%)	24.12(35.7%)	0.60

* Nota (valor de medianas): DEXA= absorciometría radiológica de doble energía MII=miembro inferior izquierdo, MID=miembro inferior derecho, MSI=miembro superior izquierdo, MSD=miembro superior derecho. ¹ *p*=comparación entre VIH y VIH/VHC

Dentro del grupo de pacientes coinfectados, se analizaron específicamente las diferencias DEXA en función de haber recibido o no tratamiento antiviral con PegIFN/RBV. Se encontró que los pacientes que lo recibieron (N=28) presentaban un valor de masa magra en miembro superior izquierdo menor que los pacientes no tratados ($p = 0.03$), así como valores de grasa en MSI y MSD superiores, sin alcanzar la significación estadística (Tabla 4).

Los parámetros metabólicos entre ambos grupos se detallan en la tabla 5. Los valores de HDL colesterol fueron significativamente más altos en lo pacientes que no había recibido tratamiento, así mismo se observó niveles más altos de insulinemia cerca del límite de significación en el grupo tratado con PegIFN/RBV.

Diferencias DEXA en pacientes coinfectados VIH/VHC+ según tratamiento con PegIFN/RBV (Tabla 4)

DEXA	PegIFN/RBV (N=22) kg(%)	Sin tratamiento (N=7) kg(%)	<i>p</i>
Grasa MII	2.71(4%)	2.43(3.6%)	0.72
Magro MII	8.25(12.2%)	6.57(9.7%)	0.35
Grasa MID	2.65(3.9%)	2.30(3.4%)	0.57
Magro MID	8.24(12.2%)	6.71(9.9%)	0.15
Grasa MSI	0.91(1.3%)	0.79(1.1%)	0.09
Magro MSI	3.43(5%)	2.23(3.3%)	0.03
Grasa MSD	0.85(1.2%)	0.55(0.8%)	0.09
Magro MSD	2.98(4.4%)	2.09(3.1%)	0.18
Grasa Tronco	11.85(17.5%)	7.62(11.3%)	0.15
Magro Tronco	24.41(36.1%)	19.52(28.9%)	0.41

* Nota (valor de medianas): DEXA= absorciometría radiológica de doble energía MII=miembro inferior izquierdo, MID=miembro inferior derecho, MSI=miembro superior izquierdo, MSD=miembro superior derecho. PegIFN/RBV= Interferón pegilado + Ribavirina

Diferencias parámetros metabólicos en pacientes coinfectados VIH/VHC+ según tratamiento con PegIFN/RBV (Tabla 5)

Parámetro metabólico	PegIFN/RBV (N=26)	Sin tratamiento (N=10)	p
TG	116	143	0.80
CT	160	187	0.26
LDL	93	104.5	0.87
HDL	40	50	0.01
Glucemia	91	94	0.53
Insulinemia	62.5	36	0.06
HOMA	2.1	1.2	0.12

* Nota (valor de medianas): TG=triglicéridos(mg/dl), CT=colesterol total(mg/dl), LDL=lipoproteína baja densidad(mg/dl), HDL=lipoproteína alta densidad(mg/dl), Glucemia=glucemia basal en ayunas(mg/dl), Insulinemia=basal en ayuna (pmol/L), HOMA= Homeostasis Model Assessment

Pacientes en tratamiento con IP o ITINN:

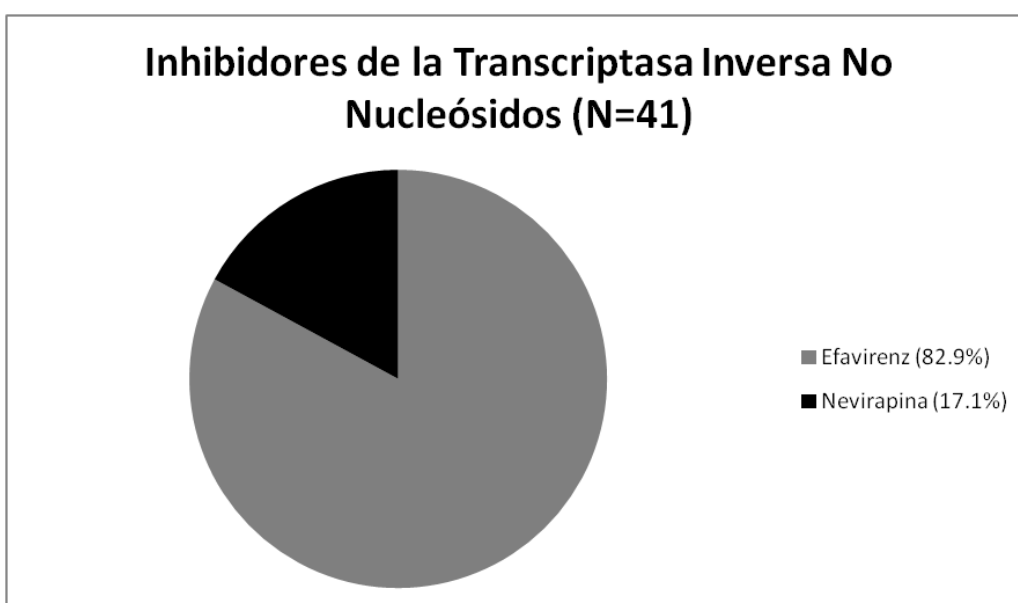
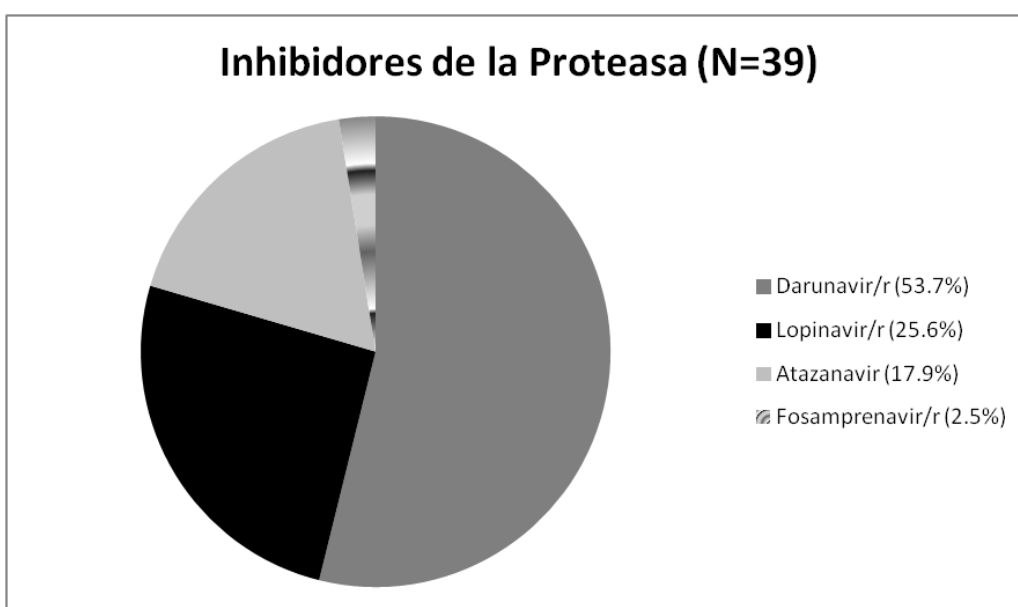
39 (48.7%) pacientes llevaban un TAR basado en IP, siendo 10 de ellos mujeres (25.6%) y 29 hombres (74.4%). 41 (51.2%) tenían tratamiento con ITINN, 10 mujeres (24.4%) y 31 hombres (75.6%). No existían diferencia en la distribución entre NN e IP por sexo.

Los pacientes con IP presentaban las siguientes medianas: edad de 47 años (31-60), peso de 67.5 kg (43-90) e IMC de 24.6 (15.9-33.7). Su mediana de CD4+ era de 597 cél/ μ l (93-1445) y 21 (55.2%) tenían CV VIH indetectable. 24 de ellos (61.5%) tenían coinfección VIH/VHC. Los tratamientos con IP incluían: 21 pacientes con Darunavir/ritonavir (53.7%), 10 con Lopinavir/ritonavir (25.6%), 7 con Atazanavir/ritonavir (17.9%) y uno con Fosamprenavir/ritonavir (2.5%) (Gráfico 1).

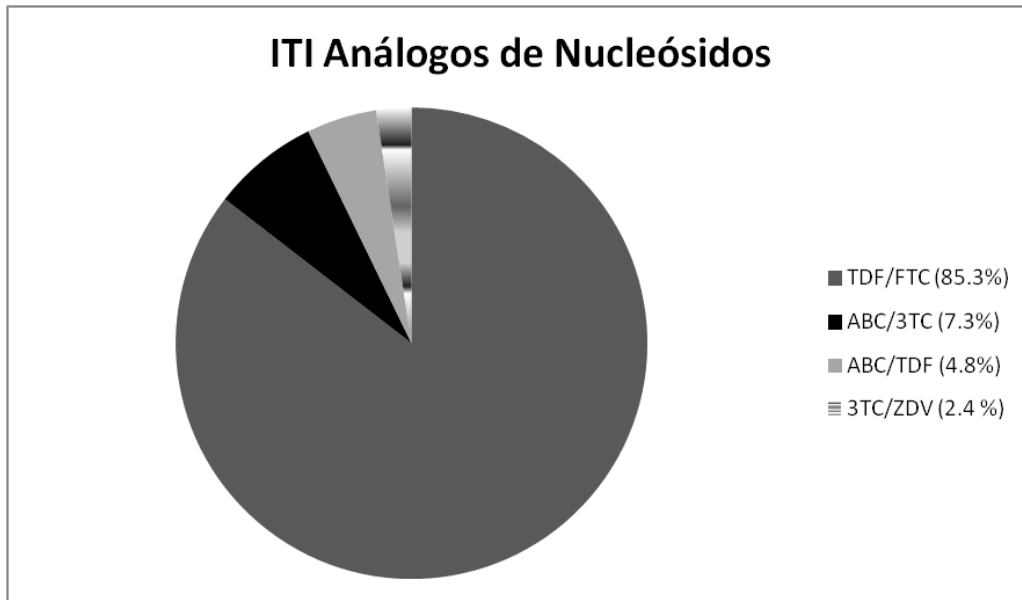
Los pacientes con régimen basado en NN tenían una mediana de edad de 48 años (33-64), peso de 73 kg (49-113) e IMC de 23.9 (16.9-34). Presentaban una mediana de recuento CD4+ de 629 (247-1671) y 29 de ellos (87.8%) se encontraban con CV VIH indetectable. 15 de ellos (36.5%) tenían coinfección VIH/VHC. Los tratamientos con NN incluyeron: 34 Efavirenz (82.9%) y 7

Nevirapina (17.1%) (Gráfico 1). Las parejas de ITI análogos de nucleósidos acompañantes que completaban los regímenes fueron: 35 (85.3%) con Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC), 3 (7.3%) con Abacavir/Lamivudina (ABC/3TC), 2 (4.8%) con Abacavir/Tenofovir (ABC/TDF) y uno (2.4%) con Lamivudina/Zidovudina (3TC/ZDV) (Gráfico 2).

Distribución de los tratamientos antirretrovirales (Gráfico 1)



**Distribución porcentual de parejas de análogos de nucleósidos
(Gráfico 2)**



Las características demográficas y clínicas según el régimen de tratamiento antirretroviral se detallan en la Tabla 6. El porcentaje de pacientes con CV indetectable era superior en el grupo de NN que en los de IP ($p=0.002$). El régimen mayoritario en pacientes coinfectados fue el basado en los inhibidores de la proteasa ($p= 0.02$).

Características demográficas y clínicas según régimen TAR (Tabla 6)

Característica	Total (N=80)	IP (N=39)	ITINN (N=41)	<i>p</i> ¹
Edad	48 (31-64)	47 (31-60)	48 (33-64)	0.37
Sexo masculino	60 (75%)	29 (74%)	31 (75%)	0.89
Peso	71 (43-113)	67.5 (43-94)	73 (49-113)	0.49
IMC	24 (15.9-34)	24.6 (15.9-33.7)	23.9 (16.9-34)	0.65
CD4	614 (93-1671)	597 (93-1445)	629 (247-1671)	0.42
CV HIV indetectable	50 (69.4%)	21 (55.2%)	29 (87.8%)	0.002
VHC+	39 (48.7%)	24 (61%)	15 (36%)	0.02

* Nota (valor de medianas): Edad expresada en años; peso en Kg; IMC=Kg/m²; CD4= recuento total celular (cel/μl); CV=carga viral <20 copias/ml, VHC+=co infección VIH/VHC. ¹ *p*=comparación entre IP y NN.

El análisis de los parámetros metabólicos según el régimen TAR (Tabla 7) muestran que los pacientes con regímenes basados en ITINN presentaban glucemias basales mayores que aquellos con IP (*p*= 0.03), si bien dentro del rango de la normalidad. No existieron diferencias significativas con el resto de parámetros.

Diferencias de parámetros metabólicos según régimen TAR (Tabla 7)

Parámetro metabólico	Total (N=80)	IP (N=39)	ITINN(N=41)	<i>p</i> ¹
TG	141	162	119	0.28
CT	189	188	192	0.71
LDL	107	107	107	0.76
HDL	45	43	45	0.16
Glucemia	92.5	89	96	0.03
Insulinemia	60	59	62	0.82
HOMA	2	1.96	1.5	0.53

* Nota (valor de medianas): TG=triglicéridos(mg/dl), CT=colesterol total(mg/dl), LDL=lipoproteína baja densidad(mg/dl), HDL=lipoproteína alta densidad(mg/dl), Glucemia=glucemia basal en ayunas(mg/dl), Insulinemia=basal en ayuna(pmol/L), HOMA= Homeostasis Model Assessment. . ¹ *p*=comparación entre IP y NN.

En la mediciones de DEXA entre ambos grupos no se encontraron diferencias de distribución de grasa corporal entre los pacientes que llevaban NN y los que llevaban IP (Tabla 8).

Diferencias de DEXA según régimen TAR (Tabla 8)

DEXA	Total (N=66) kg(%)	IP (N=32)	ITINN (N=34)	<i>p</i> ¹
Grasa MII	2.24(3.1%)	2.32(3.4%)	2.19(3%)	0.47
Magro MII	8.03(11.3%)	8.02(11.8%)	8.03(11%)	0.80
Grasa MID	2.25(3.5%)	2.26(3.3%)	2.14(2.9%)	0.50
Magro MID	7.89(11.1%)	7.93(11.7%)	7.89(10.8%)	0.79
Grasa MSI	0.85(1.2%)	0.85(1.2%)	0.84(1.1%)	0.98
Magro MSI	3.06(4.3%)	3.08(4.5%)	3.06(4.1%)	0.97
Grasa MSD	0.82(1.1%)	0.80(1.1%)	0.87(1.1%)	0.69
Magro MSD	2.92(4.1%)	3.03(4.4%)	2.88(3.9%)	0.95
Grasa Tronco	10.46(14.7%)	9.39(13.9%)	11.02(15%)	0.21
Magro Tronco	24.43(34.4%)	24.05(35.6%)	24.78(33.9%)	0.89

* Nota (valor de medianas): DEXA= absorciometría radiológica de doble energía MII=miembro inferior izquierdo, MID=miembro inferior derecho, MSI=miembro superior izquierdo, MSD=miembro superior derecho. ¹ *p*=comparación entre IP y NN.

Pacientes monoinfectados VIH en tratamiento con ITINN o IP:

Las diferencias demográficas y clínicas de los pacientes monoinfectados según el régimen TAR (Tabla 9) muestran que el 50% de los pacientes con régimen basado en ITINN tenían CV VIH indetectable, frente a sólo un 19% de los que llevaban IP (*p*=0.04). Los recuentos de CD4+ fueron similares en ambos grupos (*p*=0.22).

Características demográficas y clínicas de los pacientes monoinfectados según régimen TAR (Tabla 9)

Característica	IP (N=15)	NN(N=26)	<i>p</i>
Edad	48 (31-52)	48.5 (33-64)	0.44
Sexo masculino	13 (31.7%)	20 (48.7%)	0.14
Peso	72 (51-93.5)	73.2 (50-109)	0.78
IMC	25.3 (16.9-29.4)	24 (18.8-34)	0.78
CD4	614 (164-1050)	638 (247-1672)	0.22
CV HIV indetectable	7 (19%)	18 (50%)	0.04

* Nota (valor de medianas): Edad expresada en años; peso en Kg; IMC=Kg/m²; CD4= recuento total celular (cel/μl); CV=carga viral <20 copias/ml

En el análisis estadístico no se encontraron diferencias entre los valores de lípidos plasmáticos, glucemia, HOMA e insulinemia. El colesterol HDL fue mayor en los pacientes con ITINN ($p=0.07$) (Tabla 10).

Diferencias de parámetros metabólicos según régimen TAR en pacientes monoinfectados (Tabla 10)

Parámetro metabólico	IP (N=14)	ITINN(N=24)	<i>p</i>
TG	188.5	141.5	0.60
CT	201	201	0.92
LDL	123	117	0.70
HDL	44	45.5	0.07
Glucemia	89	98.5	0.14
Insulinemia	64	57	0.39
HOMA	2.1	2.3	0.38

* Nota (valor de medianas): TG=triglicéridos(mg/dl), CT=colesterol total(mg/dl), LDL=lipoproteína baja densidad(mg/dl), HDL=lipoproteína alta densidad(mg/dl), Glucemia=glucemia basal en ayunas(mg/dl), Insulinemia=basal en ayunas (pmol/L), HOMA= Homeostasis Model Assessment.

En los pacientes mono infectados el DEXA no mostró diferencias significativas entre los pacientes con IP y no nucleósidos. La grasa troncular fue similar en ambos grupos ($p=0.97$) (Tabla 11).

Diferencias de DEXA según régimen TAR en pacientes mono infectados (Tabla 11)

DEXA	IP (N=14) kg(%)	ITINN (N=23) kg(%)	<i>p</i>
Grasa MII	2.16 (3%)	1.96 (2.6%)	0.31
Magro MII	8.29 (11.5%)	7.94 (10.8%)	0.45
Grasa MID	2.17 (3%)	1.88 (2.5%)	0.33
Magro MID	8.39 (11.6%)	7.77 (10.6%)	0.34
Grasa MSI	0.85 (1.1%)	0.78 (1%)	0.56
Magro MSI	3.13 (4.3%)	2.70 (3.6%)	0.19
Grasa MSD	0.77 (1%)	0.86 (1.1%)	0.73
Magro MSD	3.17 (4.4%)	2.87 (3.9%)	0.38
Grasa Tronco	11.01 (15.3%)	10.80 (14.7%)	0.97
Magro Tronco	24.16 (33.5%)	24.59 (33.5%)	0.47

* Nota (valor de medianas): DEXA= absorciometría radiológica de doble energía MII=miembro inferior izquierdo, MID=miembro inferior derecho, MSI=miembro superior izquierdo, MSD=miembro superior derecho

Pacientes coinfectados VIH/VHC en tratamiento con ITINN o IP:

El análisis de los pacientes coinfectados según el régimen TAR (Tabla 12) muestra que un mayor porcentaje de pacientes con inhibidores de la proteasa tenían carga viral VIH indetectable ($p=0.01$).

Características demográficas y clínicas de los pacientes coinfectados VIH/VHC según régimen TAR (Tabla 12)

Característica	IP (N=24)	NN (N=15)	<i>p</i>
Edad	47 (37-60)	47 (38-54)	0.77
Sexo masculino	16 (41%)	11 (28.2%)	0.66
Peso	64 (43-94)	71 (49-113)	0.45
IMC	22.8 (15.9-33.7)	23.7 (16.9-33)	0.66
CD4	571 (93-1445)	596 (306-847)	0.63
CV HIV indetectable	14 (40%)	11 (31.4%)	0.01

* Nota (valor de medianas): Edad expresada en años; peso en Kg; IMC=Kg/m²; CD4= recuento total celular (cel/μl); CV=carga viral <20 copias/ml

En lo que respecta al DEXA y los parámetros metabólicos en los pacientes coinfectados VIH/VHC, el análisis estadístico tampoco muestra diferencia por grupos terapéuticos, en glucemia basal, colesterol e insulinemia (Tabla 13 y 14). Los valores de triglicéridos sin embargo fueron mayores en los pacientes que llevaban IP ($p=0.04$).

Diferencias de parámetros metabólicos según régimen TAR en pacientes coinfectados VIH/VHC (Tabla 13)

Parámetro metabólico	IP (N=24)	ITINN (N=12)	<i>p</i>
TG	146	90	0.04
CT	187.5	154	0.16
LDL	103	93	0.51
HDL	42.5	42.5	0.97
Glucemia	90.5	93	0.31
Insulinemia	59	60	0.57
HOMA	1.97	1.76	0.92

* Nota (valor de medianas): TG=triglicéridos(mg/dl), CT=colesterol total(mg/dl), LDL=lipoproteína baja densidad(mg/dl), HDL=lipoproteína alta densidad(mg/dl), Glucemia=glucemia basal en ayunas(mg/dl), Insulinemia=basal en ayunas (pmol/L), HOMA= Homeostasis Model Assessment.

Diferencias de DEXA según régimen TAR en pacientes coinfectados VIH/VHC (Tabla 14)

DEXA	IP (N=18) kg(%)	ITINN (N=11) kg(%)	<i>p</i>
Grasa MII	2.50 (3.9%)	2.57 (3.6%)	0.75
Magro MII	7.72 (12%)	8.35 (11.7%)	0.29
Grasa MID	2.43 (3.7%)	2.62 (3.7%)	0.65
Magro MID	7.23 (11.3%)	8.66 (12.1%)	0.16
Grasa MSI	0.86 (1.3%)	0.90 (1.2%)	0.52
Magro MSI	2.95 (4.6%)	3.71 (5.2%)	0.22
Grasa MSD	0.81 (1.2%)	0.88 (1.2%)	0.32
Magro MSD	2.86 (4.4%)	2.89 (4%)	0.36
Grasa Tronco	8.02 (12.5%)	12.13 (17%)	0.12
Magro Tronco	23.95 (37.4%)	24.97 (35.1%)	0.75

* Nota (valor de medianas): DEXA= absorciometría radiológica de doble energía MII=miembro inferior izquierdo, MID=miembro inferior derecho, MSI=miembro superior izquierdo, MSD=miembro superior derecho

DISCUSIÓN

La lipodistrofia es una alteración de la distribución de la grasa corporal característica de los pacientes infectados por el VIH que cursa con una disminución de la grasa subcutánea (lipoatrofia) asociada o no al acúmulo de grasa abdominal. La exposición a análogos de timidina (D4T, ZDV) o a inhibidores de la proteasa de primera generación, la edad y un índice de masa corporal bajo se asocian con un mayor riesgo de lipodistrofia (45). No obstante, dado que los pacientes que reciben TAR son tratados en la actualidad con al menos tres fármacos antirretrovirales diferentes, es difícil distinguir los efectos de cada uno de los fármacos. Aunque la incidencia de lipoatrofia clínicamente evidente parece haber disminuído en los últimos años con el descenso del uso de los antirretrovirales claramente asociados, se desconoce el impacto que tienen los demás fármacos ya que no se determina rutinariamente la composición corporal en la práctica clínica asistencial. Los datos procedentes de ensayos clínicos más recientes son controvertidos a la hora de asignar el posible papel etiológico de los inhibidores de la proteasa o los no nucleósidos en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia. Así, los resultados de dos estudios comparativos entre EFV y LPV/r sugirieron que el uso de EFV se asociaba con una mayor pérdida de grasa subcutánea en comparación con LPV/r cuando el TAR incluía análogos timidínicos (6, 46). Sin embargo esta diferencia no se observa en el estudio ACTG 5224s que compara EFV con ATV/r asociado a dos ITIAN (ABC/3TC o FTC/TDF) en el cual no se encuentran diferencias en función del tratamiento (47). Otros ensayos en los cuales EFV tampoco se asociaba a análogos de timidina no han observado lipoatrofia, indicando que posiblemente el riesgo asociado directamente con el uso de EFV no esté muy aumentado (48). En nuestros pacientes, no hemos encontrado diferencias en la distribución de grasa corporal medida mediante DEXA en función de llevar IP o NN en el régimen de TAR. El uso de timidínicos fue anecdótico y ninguno se encontraba con IP de primera generación.

A pesar de que EFV suele evitarse en las mujeres en edad reproductiva por el riesgo de teratogenicidad, en nuestra serie no hemos encontrado diferencias en la distribución de tratamientos con no nucleósidos e inhibidores de la proteasa por sexos, si bien el número de mujeres incluídos fue relativamente escaso.

Tres de cada cuatro pacientes en TAR tenían una viremia suprimida. Ello refleja la alta eficacia de las pautas empleadas en la actualidad. Globalmente, el porcentaje de pacientes con carga viral VIH indetectable es superior en el grupo de no nucleósidos que en el de inhibidores de la proteasa. Diversos estudios randomizados, controlados y de cohortes han mostrado de forma consistente tasas altas y mantenidas de supresión viral cuando se usa EFV en pautas iniciales (49). Efavirenz ha demostrado ser virológicamente superior a Lopinavir/r (50) y comparable a atazanavir/r (51). Nevirapina fue no inferior a atazanavir/r en un estudio randomizado combinados con tenofovir más emtricitabina (52).

Por otra parte, en los pacientes coinfectados por VIH/VHC se ha descrito una mayor frecuencia de lipoatrofia e incremento de la resistencia insulínica que en aquellos sólo infectados por el VIH (42). Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos suelen ser así mismo más bajos en estos pacientes en probable relación con la disminución de su síntesis hepática. En nuestra serie, las mediciones de DEXA en ambos grupos fueron similares si bien los pacientes monoinfectados presentaban un porcentaje mayor de grasa troncular que los coinfectados VHC, que no alcanzó la significación estadística. Asimismo, los pacientes coinfectados mostraron niveles de lípidos plasmáticos (triglicéridos, colesterol, y colesterol LDL) inferiores a los monoinfectados. Los coinfectados que habían recibido PegIFN/RBV presentaron un valor de masa magra en MSI menor, así como valores de grasa en MSI y MSD superiores a los pacientes no tratados. La mitad de los tratados habían alcanzado una respuesta viral sostenida, si bien la limitación del tamaño muestral y el no haber diseñado específicamente el trabajo para este fin impiden explicar satisfactoriamente esta observación.

Un número notablemente superior de nuestros pacientes coinfectados fueron tratados con inhibidores de la proteasa. Este hecho es explicable por varios factores. Aunque puede usarse Efavirenz junto con Interferón, ello requeriría una especial vigilancia en pacientes con antecedentes psiquiátricos debido a que teóricamente dicha combinación puede aumentar el riesgo de depresión, aunque hasta ahora no hay evidencias sólidas al respecto. Por otra parte, el clínico tiende a evitar el uso de Nevirapina en pacientes con hepatitis C y grados de fibrosis avanzada debido al riesgo de hepatotoxicidad (53). Todo ello

explica un mayor uso de IP en pacientes coinfectados VHC.

En definitiva y a pesar de sus limitaciones, la DEXA nos permite cuantificar la grasa corporal en los pacientes VIH+ y diagnosticar la lipodistrofia aún antes de que ésta sea clínicamente evidente. Su reproductibilidad nos permite comparar grupos entre sí y el seguimiento en el tiempo de los pacientes.

CONCLUSIONES

- Los pacientes coinfectados muestran niveles de lípidos plasmáticos (triglicéridos, colesterol, y colesterol LDL) inferiores a los pacientes mono infectados.
- No se encuentran diferencias en la distribución de grasa corporal mediante DEXA entre los pacientes tratados con no nucleósidos y los que reciben inhibidores de la proteasa.
- En los pacientes mono infectados no se encuentran diferencias entre los valores de lípidos plasmáticos, glucemia e insulinemia en función de recibir un inhibidor de la proteasa o un no nucleósido. Los recuentos de CD4+ y el porcentaje de pacientes con carga viral VIH indetectable son asimismo similar en ambos grupos.
- En los pacientes coinfectados no hay diferencias por grupos terapéuticos en glucemia, insulinemia y colesterol. Los valores de triglicéridos sin embargo son más altos en los pacientes que llevan inhibidores de la proteasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853–860.
2. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, *et al.* Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet.* 1997;349:1294.
3. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48–62.
4. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:645–653.
5. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726–735.
6. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, *et al.* AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5142 Study Team. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1109-18.
7. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, *et al.* Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?. *J Infect Dis* 2004;189:1056–1074.
8. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, Meyer WA 3rd, Tashima KT, Ribaud HJ, *et al.* Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 Infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:540–550.
9. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6:9–20.
10. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, *et al.* Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14:37–49.
11. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309–1316.
12. Roth VR, Kravcik S, Angel JB. Development of cervical fat pads following therapy

with HIV type I protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 1998;27:65–67.

13. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, *et al*. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51–F56.

14. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093–2099.

15. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, *et al*. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:237–244.

16. Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, *et al*. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to Didanosine and Stavudine vs. Abacavir and Lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:147–155.

17. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14(3):F25–32.

18. Brinkman K, Smeitink H, Rominjn J, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy related lipodystrophy. *Lancet*. 1999;354:1112–1115.

19. Saghayam S, Kumarasamy N, Cecelia AJ, Solomon S, Mayer K, Wanke C. Weight and body shape changes in a treatment-naïve population after 6 months of Nevirapine-based generic highly active antiretroviral therapy in South India. *Clin Infect Dis*. 2007;44:295–300.

20. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, Komarow L, Powderly W, Garren K, *et al*. Metabolic outcomes of ACTG 5142: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. Presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2007; Los Angeles, CA.

21. Safrin S, Grunfeld. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. 1999;13:2493–2505.

22. Brown TT, Chu H, Wang Z, Palella FJ, Kingsley L, Witt MD, *et al*. Longitudinal increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:1731–1738.

23. Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, *et al*. Failure to maintain long term adherence to HAART: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:

2441-44.

24. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, *et al.* Self reported symptoms and medication side effects influence adherence to HAART in persons with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndrome and human retrovirology* 2001; 8:445-49.
25. Barragan P, Fisac C, Podzamczak D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Review* 2006; 8:191–203.
26. Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, *et al.* Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63:998–1005.
27. van Lunzen J., Sjoetz N., Jetter A., Groneuer C., Fätkenheuer G., Khoo S, *et al.* 1st German-Austrian-Swiss AIDS Congress (SODAK '09) St.Gallen, Schweiz.
28. Hammond E, Nolan D. Adipose tissue inflammation and altered adipokine and cytokine production in antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Current Opinion HIV/AIDS* 2007; 2:274–281.
29. De Socio GV, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, *et al.*; CISA study group. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: results from the SIMONE study. *Journal of Infection* 2008; 57:33–40.
30. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, *et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31:1224–1229.
31. Wohl D, Scherzer R, Heymsfield S, Simberloff M, Sidney S, Bacchetti P, *et al.*; FRAM Study Investigators. The associations of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2008; 48: 44–52.
32. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–1398.
33. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005;39:395–400.
34. Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, Bréchet C, Viard JP. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral-associated lipoatrophy?. *AIDS* 2000 14:2055–2065.
35. Walmsley S, Cheung AM, Fantus G, Gough K, Smaill F, Azad, *et al.* A prospective study of body fat redistribution, lipid, and glucose parameters in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*. 2008 Sep-Oct;9(5):314-23.

36. Salamone LM, Fuerst T, Visser M, Kern M, Lang T, Dockrell M, *et al.* Measurement of fat mass using DEXA: A validation study in elderly adults. *J Appl Physiol.* 2000;89:345–352.
37. Cavalcanti RB, Cheung AM, Raboud J, Walmsley S. Reproducibility of DXA estimations of body fat in HIV lipodystrophy. *J Clin Dens.* 2005;8(3):293–297.
38. Carr A, Ritzhaupt A, Zhang W, Zajdenverg R, Workman C, Gatell JM, *et al.* Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naïve adults. *AIDS.* 2008 Nov 12;22(17):2313-21.
39. Curran A, Martínez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, *et al.* Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):475-81.
40. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy V, *et al.* Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):273-80.
41. Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, Antinori A, Salvato P, Bogner JR, *et al*; ReAL Study Team. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther.* 2012;17(4):689-700.
42. Duong M, Petit JM, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, *et al.* Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 245-50.
43. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-9.
44. Collazos J, Mayo J, Ibarra S, Cazallas J. Hyperlipidemia in HIV-infected patients: the protective effect of hepatitis C-coinfection. *AIDS* 2003; 17: 927-9.
45. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, *et al.* A syndrome of peripheral fat wasting in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS.* 1999;13:1659–1667
46. Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Meyers RA, Bellos NC, Gilmore N, *et al.* A 96 week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008;198(2):234-240.
47. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, *et al.* Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-

emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011; 53(2):185-196.

48. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-78.

49. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner J, Rizzardì G, Telenti A, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010;304:321-333.

50. Young J, Bucher HC, Guenthard HF, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B, *et al.* Virological and immunological responses to efavirenz or boosted lopinavir as first-line therapy for patients with HIV. *Antivir Ther* 2009; 14:771-779.

51. Daar E, Tierney C, Fischl M, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, *et al.* ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment naïve HIV-infected patients (abstract 59LB). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010; San Francisco, CA.

52. Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, *et al.* Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN trial. *Antivir Ther* 2011; 16(3):339-348.

53. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Díaz S, Moreno A, *et al.* Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):588-593.